Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)‡

Déclaration sur la dose de rappel à administrer aux enfants de 4 à 6 ans contre la coqueluche

Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

Canada

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
Statement on the booster for 4-6 year-olds for protection against pertussis

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Février 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-91/2014F-PDF
ISBN : 978-0-660-21683-6
Pub. : 130539

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'Agence) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclaré chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration du CCNI 3

I. Introduction 4

II. Méthodes 4

III. Programmes canadiens d'administration du vaccin de rappel aux enfants de 4 à 6 ans ..5

IV. Vaccins 8

V. Question: Devrait-on recommander de préférence un produit contenant un vaccin anticoquelucheux à fable concentration pour l'administration aux enfants de 4 à 6 ans? .9

VI. Recommandations 13

VII. Priorités en matière de recherche 14

VIII. Questions relatives à la surveillance 14

Liste des abréviations 17

Références 55

SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION DU CCNI

Tableaux 1. Le tableau suivant présente l'information importante pour les vaccinateurs. Pour plus de détails, veuillez-vous reporter à la Déclaration intégrale du CCNI.

1. Quoi	Au Canada, les enfants reçoivent une dose de rappel du vaccin contenant l'anatoxine diphtérique (d ou D), l'anatoxine tétanique (T), un vaccin anticoquelucheux acellulaire (ca ou Ca) et un vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) - à l'âge de 4 à 6 ans, au moyen d'une préparation vaccinale renfermant une combinaison de ces antigènes. Certains produits contiennent une faible concentration de l'antigène coquelucheux (ca), tandis que d'autres en contiennent une concentration élevée (Ca). Un moins grand nombre d'effets secondaires (réactions locales au point d'injection) sont signalés avec le vaccin dcaT-VPI. Quant au vaccin DCaT-VPI, il provoque une plus forte réponse immunitaire contre la coqueluche; toutefois, l'intérêt de cette observation sur le plan clinique demeure inconnu. On peut utiliser l'un ou l'autre pour la dose de rappel administrée aux enfants âgés de 4 à 6 ans. Le CCNI ne recommande pas de privilégier un vaccin en particulier.
2. Qui	Les enfants de 4 à 6 ans qui doivent recevoir une vaccination de rappel.
3. Comment	Une dose du produit combiné contenant l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique, un vaccin anticoquelucheux acellulaire et un vaccin antipoliomyélitique inactivé doit être administrée par voie intramusculaire.
4. Pourquoi	Des cas de coqueluche continuent à être observés de manière cyclique, tous les 2 à 5 ans; c'est pourquoi il est important d'assurer une protection continue.

I. INTRODUCTION

La présente déclaration vise à effectuer une synthèse de la littérature traitant de la vaccination de rappel des enfants de 4 à 6 ans (âge préscolaire) ainsi qu'à mettre à jour les recommandations, au besoin. À l'heure actuelle, il est recommandé d'administrer une dose supplémentaire d'anatoxine diphtérique, d'anatoxine tétanique, d'un vaccin anticoquelucheux acellulaire et d'un vaccin antipoliomyélitique lors de la vaccination de rappel offerte à ces enfants avant l'entrée à l'école. Ces quatre composants sont habituellement administrés sous forme d'un produit combiné (DCaT-VPI ou dcaT-VPI), en une seule injection. Au Canada, les différents produits approuvés contiennent soit une faible concentration d'antigène coquelucheux et d'anatoxine diphtérique (dcaT-VPI [Adacel^{MD}-Polio, Boostrix^{MD}-Polio]), soit une concentration élevée de ces deux composants [DCaT-VPI (Quadracel^{MD}, Infanrix^{MD}-VPI)]. Selon le *Guide canadien d'immunisation (GCI)*, un produit de l'une ou l'autre de ces catégories peut être administré aux enfants âgés de 4 à 6 ans. (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-pert-coqu-fra.php)

En janvier 2012, une pénurie imminente de Quadracel^{MD} a donné lieu à un examen des autres options vaccinales offertes sur le marché, qui pourraient être une solution de rechange à Quadracel^{MD}. Le CCNI s'est penché sur la question ci-dessous et y répond dans la présente déclaration :

- Devrait-on recommander de préférence un produit contenant un vaccin anticoquelucheux à concentration élevée ou un vaccin anticoquelucheux à faible concentration pour l'administration aux enfants de 4 à 6 ans?

II. MÉTHODES

Le CCNI a examiné les questions clés ainsi que la synthèse de la littérature proposées par le Groupe de travail sur le tétanos, la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite, notamment les aspects suivants : le fardeau de la maladie, la ou les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle du ou des vaccins, les calendriers de vaccination ainsi que d'autres aspects relatifs à la stratégie générale d'immunisation. La synthèse des connaissances actuelles a été réalisée par deux médecins spécialistes ainsi que par un coordonnateur de recherche, sous la supervision du Groupe de travail en question.

En collaboration avec les services documentaires de Santé publique Ontario (SPO), une stratégie de recherche documentaire a été établie dans le but de répondre aux questions portées à l'attention du Groupe de travail du CCNI. Les études relevées ont ensuite été évaluées par un seul examinateur en fonction de critères d'inclusion. Pour être retenues, elles devaient traiter de l'immunisation d'enfants d'âge préscolaire ou de jeunes écoliers ayant reçu un produit acellulaire anticoquelucheux en guise de primovaccination. Dix-neuf études ont été jugées pertinentes.

À la suite de l'évaluation critique des études individuelles, des tableaux sommaires contenant des appréciations de la qualité des données probantes ont été préparés avec la hiérarchie méthodologique du CCNI (Tableaux 5 et 6), et des propositions de recommandations sur le recours aux différents vaccins ont été formulées. Le président du Groupe de travail et un médecin spécialiste de l'ASPC ont présenté les données probantes ainsi qu'une proposition de déclaration au CCNI, le 7 février 2012. Après avoir procédé à un examen approfondi des

données probantes et de la déclaration, le CCNI s'est prononcé par vote sur des recommandations précises. Une description des considérations pertinentes, des raisons sous-tendant certaines décisions et des lacunes dans les connaissances sont présentées ci-dessous.

Pour de plus amples renseignements concernant la méthodologie employée par le CCNI, veuillez consulter le document intitulé *Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation*, RMTC, janvier 2009. (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-fra.php)

Le lecteur trouvera ci-après des renseignements concernant l'administration d'une vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite aux enfants de 4 à 6 ans, au Canada, ainsi que les vaccins autorisés pour ce faire; les options en matière de produit vaccinal, en fonction de la question soumise au CCNI (y compris des données pertinentes concernant l'épidémiologie, l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité/les effets secondaires), ainsi que des renseignements complémentaires sur les priorités de recherche et les questions relatives à la surveillance.

III. PROGRAMMES CANADIENS D'ADMINISTRATION DU VACCIN DE RAPPEL AUX ENFANTS DE 4 À 6 ANS

Au Canada, on observe une certaine variabilité des calendriers de vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et *Haemophilus influenza* de type b (Hib), et ce, principalement en ce qui concerne l'inclusion d'un vaccin contre l'hépatite B chez les nourrissons, le moment de l'administration de la dose de rappel antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheuse acellulaire (vaccin dcaT) aux adolescents (voir le Tableau 2). En date de 2011, toutes les provinces et tous les territoires, à l'exception du Québec, administraient aux enfants de 4 à 6 ans un vaccin antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire et antipoliomyélitique (DCaT-VPI) ayant la même concentration que le vaccin administré aux nourrissons. Le Québec employait le vaccin dcaT-VPI depuis avril 2011, un produit ayant une concentration inférieure de l'anatoxine diphtérique et de l'antigène coquelucheux pour la vaccination de rappel contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la poliomyélite chez les enfants de 4 à 6 ans.[1] Le Tableau 2 présente de plus amples renseignements à ce sujet.

Tableau 2. Calendriers de vaccination – programmes publics de vaccination anticoquelucheuse systématique des enfants et des adolescents, Canada (2011)[a]

Province/territoire	DCaT-HB-VPI-Hib	DCaT-VPI-Hib	DCaT-VPI	dcaT-VPI	dcaT
Recommandation du CCNI		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans (l'un ou l'autre produit peut être utilisé)		10 ans après la dose de rappel précédente (14 à 16 ans, en général)[c]
C.-B.	2, 4, 6 mois	18 mois	4 à 6 ans		9e année, janvier 2004
Alb.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année, septembre 2004

Province/territoire	DCaT-HB-VPI-Hib	DCaT-VPI-Hib	DCaT-VPI	dcaT-VPI	dcaT
Sask.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		8e année, septembre 2003
Man.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		14 à 16 ans, août 2003
Ont.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		14 à 16 ans, décembre 2003
Qc		2, 4, 6, 18 mois		4 à 6 ans[b]	9e année, septembre 2004
T.-N.-L.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année, septembre 1999
N.-B.		2, 4, 6, 18 mois	4 ans		9e année (septembre 2004), puis 7e année (modifié en septembre 2012)
N.-É.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		7e année, septembre 2004
Î.-P.-É.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année, automne 2003
Yn	2, 4, 6 mois	18 mois	4 à 6 ans		9e année, printemps 2004
T.N.-O.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année, octobre 2000
Nt		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année (14 à 16 ans), septembre 2002

Remarque :

a) Communication personnelle, Julie Laroche, gestionnaire, Évaluation et information sur l'immunisation, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada

b) Le vaccin DCaT-VPI a été remplacé par le vaccin dcaT-VPI en 2011.

c) Les dates indiquées correspondent au moment où la dose de rappel destinée aux adolescents a été ajoutée au calendrier de vaccination.

À la suite de la pénurie de Quadracel[MD], qui a débuté à l'hiver 2012, toutes les provinces et tous les territoires, à l'exception de la Saskatchewan et du Territoires du Nord-Ouest, se sont tournés vers le vaccin dcaT-VPI pour la vaccination de rappel contre la diphtérie, la coqueluche (vaccin acellulaire), le tétanos et la poliomyélite chez les enfants de 4 à 6 ans. Voir le Tableau 3.

Tableau 3 : Calendriers de vaccination instaurés à la suite de la pénurie de Quadracel[MD] (en date de juin 2013) – programmes publics de vaccination anticoquelucheuse systématique des enfants et des adolescents, Canada[a,b]

Province/ territoire	DCaT-HB-VPI-Hib	DCaT-VPI-Hib	DCaT-VPI	dcaT-VPI	dcaT
Recommandation du CCNI		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans (l'un ou l'autre produit peut être utilisé)		10 ans après la dose de rappel précédente (14 à 16 ans, en général)
C.-B.	2, 4, 6 mois	18 mois	4 à 6 ans		9e année
Alb.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année
Sask.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		8e année
Man.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		14 à 16 ans
Ont.		2, 4, 6, 18 mois		4 à 6 ans	14 à 16 ans
Qc	2, 4, 18 mois	6 mois		4 à 6 ans	3e année du secondaire
T.-N.-L.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année
N.-B.		2, 4, 6, 18 mois	4 ans		7e année
N.-É.		2, 4, 6, 18 mois		4 à 6 ans	7e année
Î.-P.-É.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année
Yn	2, 4, 6 mois	18 mois	l'un ou l'autre, 4 à 6 ans		9e année
T.N.-O.		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année
Nt		2, 4, 6, 18 mois	4 à 6 ans		9e année (14 à 16 ans)

Remarque :

a) Communication personnelle, Julie Laroche, gestionnaire, Évaluation et information sur l'immunisation, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada

b) Pour obtenir les renseignements les plus récents sur les programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada, veuillez consulter *Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada – Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants incluant les programmes de rappel (en date de septembre 2013)* (http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-fra.php) ou *Publicly funded Immunization Programs in Canada – Routine Schedule for Infants and Children in cluding special programs and catch-up programs* (http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-eng.php)

IV. VACCINS

Les caractéristiques des vaccins homologués au Canada en tant que dose de rappel antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheuse (vaccin acellulaire) et antipoliomyélitique chez les enfants de 4 à 6 ans sont présentées dans le Tableau 4, ci-dessous. À noter que l'avis de conformité pour les vaccins Boostrix^{MD}-Polio et Adacel^{MD}-Polio chez les enfants de 4 à 6 ans a été reçu en 2008 et 2010, respectivement.[2,3]

Tableau 4 : Préparations vaccinales homologuées pour utilisation au Canada (p. ex. description, composition)*

Nom commercial	Quadracel^{MD}	Adacel^{MD} -Polio	Boostrix^{MD} -Polio	Infanrix^{MD} -IPV
Antigènes	DCaT-VPI	dcaT-VPI	dcaT-VPI	DCaT-VPI
Fabricant	Sanofi	Sanofi	GSK	GSK
Homologation	-primovaccination et vaccination de rappel, de l'âge de 2 mois jusqu'à l'âge de 6 ans (avant le 7^{e} anniversaire)	-dose de rappel chez les enfants de 4 ans et plus -chez les enfants de 4 à 6 ans, peut être envisagé en remplacement de la 5^{e} dose du vaccin DCaT-VPI	-dose de rappel chez les enfants de 4 ans et plus -ne doit pas être utilisé pour la primovaccination	-dose de rappel chez les enfants de 6 ans et moins ayant au préalable reçu trois ou quatre doses du vaccin DCaT ou DCwP
PT (µg)	20	2,5	8	25
FHA (µg)	20	5	8	25
PRN (µg)	3	3	2,5	8
FIM 2/3 (µg)	5	5	-	-
Antigène diphtérique (Lf)	15	2	2,5	25
Tétanos (Lf)	5	5	5	10
Antigènes de poliovirus 1/2/3 (DU)	40/8/32	40/8/32	40/8/32	40/8/32

Légende : Diphtérie tétanos, anticoquelucheux acellulaire (DCaT), diphtérie, tétanos, anticoquelucheux à germes entiers (DCwP), anatoxine coquelucheuse (PT), microgrammes (µg), hémagglutinine filamenteuse (FHA), pertactine (PRN), fimbriae (FIM), limite de floculation (Lf), unités d'antigène D (DU).

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les antigènes, veuillez consulter la section V.3 (page 10) de la présente déclaration.

* Pour obtenir des renseignements sur les autres composants, veuillez consulter le Guide canadien d'immunisation (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php) ou les monographies des produits concernés.

V. DEVRAIT-ON RECOMMANDER DE PRÉFÉRENCE UN PRODUIT CONTENANT UN VACCIN ANTICOQUELUCHEUX À FABLE CONCENTRATION POUR L'ADMINISTRATION AUX ENFANTS DE 4 À 6 ANS?

V.1 Épidémiologie de la coqueluche au Canada

La coqueluche est une maladie cyclique dont on observe des éclosions tous les deux à cinq ans. Depuis l'introduction du vaccin anticoquelucheux à germes entiers en 1943, au Canada, l'incidence de la coqueluche a chuté, passant d'une moyenne de 165 cas pour 100 000 habitants entre 1933 et 1943 à une moyenne annuelle de 6,7 cas pour 100 000 entre 2001 et 2011.[4] Une recrudescence de la coqueluche a été observée au début des années 1990, phénomène vraisemblablement attribuable à une combinaison de facteurs, notamment : la faible efficacité réelle du vaccin combiné adsorbé contre la diphtérie, la coqueluche (vaccin à germes entiers) et le tétanos administré aux enfants canadiens entre 1981 et 1998, le déclin de l'immunité conférée par la vaccination antérieure chez les adolescents et les adultes, la sensibilisation accrue des médecins et l'amélioration du diagnostic et de la déclaration de la coqueluche.[5] Au Canada, les vaccins anticoquelucheux à germes entiers ont été remplacés en 1997-1998 par des vaccins acellulaires fabriqués à partir d'antigènes de *B. pertussis* purifiés.

L'incidence de la coqueluche est supérieure chez les nourrissons et les enfants, et elle chute considérablement chez les sujets de plus de 14 ans. De 2007 à 2011, les taux d'incidence moyens les plus élevés ont en effet été observés chez les enfants de moins de 1 an (64,0 cas pour 100 000); venaient ensuite les enfants de 1 à 4 ans (20,5 cas pour 100 000) et les enfants de 10 à 14 ans (11,6 cas pour 100 000).[4] Dans les années 1990, une hausse de l'incidence a été observée chez les adolescents et les adultes en raison de la faible efficacité réelle du vaccin dans la cohorte immunisée entre 1981 et 1999.[5] Les adolescents constituaient un réservoir majeur de la maladie et une source importante de transmission aux nourrissons. Par conséquent, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a recommandé en 2003 l'ajout au calendrier de vaccination d'une dose unique de la formulation pour adolescents et adultes du vaccin combiné contre la diphtérie, la coqueluche (vaccin acellulaire) et le tétanos (dcaT). Cette dose avait été intégrée aux programmes de vaccination en vigueur partout au Canada à la fin de 2004. Depuis 2003, le taux d'incidence de la coqueluche a diminué chez les 15 à 19 ans, passant de 18,7 cas pour 100 000 à 1,7 cas pour 100 000 en 2011.[4] Le CCNI a également recommandé que tous les adultes reçoivent une dose du vaccin dcaT s'ils n'ont pas déjà été immunisés à l'âge adulte.

Depuis la dernière éclosion importante de coqueluche, en 1998, l'incidence de la maladie connaît une diminution constante au Canada. En 2012, cependant, toutes les provinces et tous les territoires, à l'exception de la Saskatchewan, de l'Île-du-Prince-Édouard, de Terre-Neuve-et-Labrador et du Nunavut, ont enregistré une augmentation de l'activité de la maladie. Le Nouveau-Brunswick, en particulier, a connu une augmentation importante de l'activité de la maladie à la suite d'une éclosion de coqueluche, à l'échelle provinciale, apparue au début de

2012. Selon les données préliminaires, 4 845 cas de coqueluche ont été signalés au Canada en 2012, ce qui correspond à un taux d'incidence national de 14,1 cas pour 100 000 habitants. Trois décès, tous survenus chez des nourrissons de moins de sept mois auparavant en bonne santé, ont été signalés. La hausse de l'incidence observée à l'échelle nationale ne se limite pas à un groupe d'âge particulier ou aux sujets non immunisés, mais varie plutôt d'une province ou d'un territoire à l'autre.[4]

V.2 Efficacité réelle de la vaccination anticoquelucheuse de rappel administrée aux enfants de 4 à 6 ans

Un résumé de la littérature traitant de l'efficacité réelle de la vaccination anticoquelucheuse de rappel administrée aux enfants d'âge préscolaire est présenté au Tableau 8. Récemment, deux études ont mis en évidence un déclin de l'immunité au cours des cinq années suivant l'administration de la 5e dose du vaccin DCaT.[6, 7] D'abord, Klein et coll. ont déterminé qu'après la 5e dose du vaccin DCaT, la probabilité de contracter la coqueluche augmentait en moyenne de 42 % par année chez les sujets vaccinés plus de 5 ans auparavant.[6] Misegades et coll. ont pour leur part employé un devis cas-témoins afin d'étudier l'efficacité vaccinale chez les enfants ayant reçu cinq doses d'un vaccin anticoquelucheux,[7] et ils ont mis en évidence une diminution de l'efficacité, d'une année à l'autre, après l'administration de la 5e dose du vaccin DCaT. Dans cette étude, l'efficacité vaccinale estimative, selon le temps écoulé depuis l'administration de la 5e dose, s'élevait à 98,1 % (IC à 95 % : 96,1-99,1) pour la première année suivant la dernière dose, à 95,3 % (IC à 95 % : 91,2-97,5) pour les 12 à 23 mois suivant la dernière dose, à 92,3 % (IC à 95 % : 86,6-95,5 %) pour les 24 à 35 mois suivant la dernière dose, à 87,3 % (IC à 95 % : 76,2-93,2) pour les 36 à 47 mois suivant la dernière dose, à 82,8 % (IC à 95 % : 68,7-90,6) pour les 48 à 59 mois suivant la dernière dose et à 71,2 % (IC à 95 % : 45,8-84,8) 60 mois ou plus après la dernière dose du vaccin DCaT.[7]

Aucune étude n'a jusqu'à présent été réalisée afin de comparer l'efficacité réelle des préparations vaccinales anticoquelucheuses à concentration élevée et de celles à faible concentration administrées en tant que vaccination de rappel aux enfants de 4 à 6 ans. Il n'est donc pas possible de déterminer si le contenu antigénique supérieur du vaccin anticoquelucheux est associé à une meilleure protection contre l'infection.

V.3 Immunogénicité de la vaccination anticoquelucheuse de rappel administrée aux enfants de 4 à 6 ans (et données probantes sur le caractère adéquat des corrélats de protections)

Afin de faciliter la compréhension des différents antigènes et de leurs fonctions, nous donnons un bref aperçu des anticorps humoraux que l'organisme de réglementation, Santé Canada, utilise pour évaluer la réponse immunitaire aux vaccins anticoquelucheux (en l'absence de corrélats de protection définis pour la coqueluche). L'anatoxine coquelucheuse (PT) exerce un certain nombre d'activités, notamment la fixation aux cellules hôtes, l'induction de la lymphocytose et la modification de la réponse immunitaire. Il y a production d'anticorps anti-PT après une infection naturelle ainsi qu'après la vaccination. L'hémagglutinine filamenteuse (FHA) est une protéine qui est sécrétée par *B. pertussis*. Elle joue un rôle important dans l'adhésion aux cellules épithéliales chez un hôte. La pertactine (PRN) est une protéine de surface hautement immunogène qui favorise la fixation aux cellules hôtes. Les fimbriae des types 2 et 3 (FIM 2/3) sont des composants présents à la surface de *B. pertussis* et ils participent à la colonisation du rhinopharynx. Certains ou tous de ces composants sont inclus dans les divers

vaccins qui sont actuellement utilisés au Canada (voir le Tableau 4). Les anticorps dirigés contre chacun de ces composants sont mesurés, et l'on établit des comparaisons avec les réponses immunitaires obtenues dans des essais d'efficacité historiques. La protection est probablement conférée par l'interaction des anticorps susmentionnés, conjuguée à l'immunité à médiation cellulaire.[8]

Des corrélats sérologiques de protection ont été définis pour la diphtérie et le tétanos.

Un certain nombre d'études ont mis en évidence la capacité des préparations vaccinales anticoquelucheuses acellulaires, aussi bien de concentration élevée que de faible concentration, d'induire une réponse immunitaire. Les articles traitant plus spécifiquement de l'immunogénicité de la vaccination de rappel anticoquelucheuse administrée aux enfants de 4 à 6 ans sont présentés au Tableau 8. Au total, quatre études se sont penchées sur l'administration d'une préparation vaccinale « ca » après une primovaccination par une préparation « Ca » administrée dans l'enfance conformément au calendrier de vaccination.[9, 11] Parmi celles-ci, seulement deux étaient des essais comparatifs randomisés sur l'utilisation des préparations « ca » et « Ca ». Ferrara et coll. (2012)[9] ont procédé à la comparaison directe de Boostrix^{MD}-Polio (GSK) [dcaT-VPI] et de Tetravac^{MD} (Sanofi), un vaccin « Ca » à deux composants anticoquelucheux non disponible au Canada. Il importe cependant de souligner que les enfants ayant participé à l'étude n'avaient reçu que trois doses en guise de primovaccination, tandis qu'il est actuellement recommandé au Canada d'administrer une série primaire de trois doses et une dose de rappel (à 18 mois), avant la vaccination de rappel à l'âge de 4 à 6 ans. Selon cette étude, dans le cadre de laquelle l'immunogénicité a été mesurée aux deux composants semblables un mois après l'administration, le vaccin anticoquelucheux à faible concentration n'induirait pas une réponse immunitaire inférieure à celle associée au vaccin à concentration élevée.[9] Pour leur part, Langley et coll. (2006)[10] ont comparé l'immunogénicité du vaccin Adacel^{MD} (Sanofi) [dcaT], qui contient une concentration réduite d'anatoxine diphtérique et d'antigène coquelucheux, à celle du vaccin Quadracel^{MD} (DCaT-VPI), qui contient une concentration élevée d'anatoxine diphtérique et d'antigène coquelucheux[10]. Comme il s'agissait d'une étude canadienne, les sujets avaient reçu une série primaire comportant trois doses et une dose de rappel à 18 mois, avant de recevoir la vaccination à l'âge de 4 à 6 ans. Chez la majorité des enfants des deux groupes à l'étude, le titre d'anticorps anticoquelucheux a été multiplié par un facteur de 4 environ un mois après l'immunisation[10]. L'étude menée par Scheifele et coll[27] ont utilisé les deux mêmes produits que l'étude Langley et coll[10] et a également été effectuée chez les enfants canadiens. Les principaux objectifs de l'étude étaient liés à la sécurité, cependant les enquêteurs ont également signalé des concentrations sériques d'anticorps avant et quatre semaines après la vaccination de rappel. Les valeurs du CMG à l'anatoxine coquelucheuse étaient significativement plus élevées dans le groupe DCaT-VPI que dans le groupe dcaT, tandis que les valeurs CMG pour les fimbriae (FIM) 2/3 étaient significativement plus élevées dans le groupe dcaT. La signification clinique de cette observation est inconnue.

Cependant, un suivi de cinq ans après l'administration de la dose de rappel a mis en évidence une réponse à l'anatoxine coquelucheuse inférieure chez les enfants ayant participé à l'étude Langley et coll.[10] qui avaient reçu le vaccin « ca », comparativement aux sujets immunisés avec le vaccin « Ca » (données au dossier, Sanofi). Cinq ans après la vaccination, les réponses en ce qui a trait aux autres antigènes étaient similaires dans les deux groupes. L'intérêt de ces observations sur le plan clinique est inconnu. Une autre étude a quant à elle fourni des données sur la durabilité à long terme de la réponse immunitaire (Meyer, 2008).[12] L'analyse de sous-

groupe menée auprès d'environ 120 sujets a en effet mis en évidence un titre similaire d'anticorps anti-PT, anti-FHA et anti-PRN 3,5 ans après une vaccination de rappel par Boostrix[MD] (GSK) [dcaT] ou Infanrix[MD] (GSK) [DCaT] administrée entre l'âge de 4 et de 6 ans.[12]

V.4 Effets indésirables associés à la vaccination anticoquelucheuse de rappel administrée aux enfants de 4 à 6 ans

Tous les produits vaccinaux homologués au Canada en tant que dose de rappel antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheuse et antipoliomyélitique administrée aux enfants de 4 à 6 ans sont sûrs. Un bref sommaire des données sur l'innocuité tirées d'études portant sur ces vaccins ainsi qu'un aperçu des données canadiennes sur l'innocuité disponibles sont présentés ci-dessous (voir le Tableau 8 pour obtenir plus de détails sur ces études).

Dans le cas des vaccins DCaT, les réactions locales importantes constituent la première préoccupation sur le plan de l'innocuité.[13-17,27] Toutefois, la fréquence à laquelle ce type de réaction se produit varie d'une étude à l'autre. Le taux le plus élevé de réactions locales importantes associées au vaccin DCaT-VPI a été signalé par Nilsson.[14] Ce dernier a réalisé une étude auprès de 416 enfants italiens et suédois de 4 à 6 ans et a observé un taux d'œdème important (c.-à-d. un œdème > 50 mm, un œdème diffus ou un œdème touchant ≥ 1 articulation adjacente) de 13,5 % chez les enfants ayant reçu le vaccin DCaT-VPI, contre 17,4 % pour le vaccin DCaT.[14] Quatre autres études visaient pour leur part à comparer l'innocuité de vaccins « Ca » et de vaccins « ca » (Ferrera, Meyer, Langley, Scheifele),[9, 10, 12, 27] et elles ont toutes mis en évidence une plus faible proportion de sujets présentant des signes et des symptômes de réactions locales dans les groupes « ca ». La fréquence globale des réactions locales et les différences observées entre les groupes « Ca » et « ca » variaient cependant d'une étude à l'autre.[9, 10, 12,27]

Dans les quatre mêmes études comparant les vaccins « Ca » et les vaccins « ca », les effets généraux attribuables à la réactogénicité étaient pour leur part semblables chez les enfants ayant reçu le vaccin DCaT-VPI et chez les enfants ayant reçu un vaccin dcaT avec ou sans VPI.[9, 10, 12, 27] La fièvre était habituellement la réaction générale la plus courante, et sa fréquence variait de < 10 % à > 20 %. Aucune réaction indésirable grave attribuable à la vaccination n'a été observée dans le cadre de ces trois études.

Au Québec, le Système provincial de surveillance des effets secondaires suivant la vaccination a détecté une augmentation de la fréquence des réactions locales importantes associées à l'administration du DCaT-VPI en tant que dose de rappel aux enfants de 4 à 6 ans. Cette observation concorde avec les essais cliniques qui ont montré que les produits à concentration élevée d'antigènes étaient associés à une plus forte réactogénicité. En raison d'une hausse du nombre des déclarations de réactions locales importantes survenant après l'administration de la dose de rappel à l'âge de 4 à 6 ans chez les enfants ayant reçu une primovaccination à composant anticoquelucheuse exclusivement acellulaire, la province a décidé en 2011 (c.-à-d. avant la pénurie de Quadracel[MD]) de remplacer le vaccin DCaT-VPI par le vaccin dcaT-VPI pour la vaccination de rappel des enfants de 4 à 6 ans.[1] Depuis, comme on pouvait s'y attendre, on a observé une diminution du nombre de déclarations de réactions au point d'injection survenant après la dose de rappel chez les enfants de 4 à 6 ans (communication personnelle, Éveline Toth, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec).

Les données du Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) concordent avec les résultats d'études pré- et post-commercialisation indiquant la grande innocuité du vaccin DCaT-VPI. Un examen des tendances en matière de déclaration dégagées à partir du SCSESSI indique en effet clairement qu'il est beaucoup moins fréquent que des effets secondaires soient déclarés depuis que l'on utilise les vaccins anticoquelucheux acellulaires plutôt que les vaccins à germes entiers, comme c'était le cas dans le passé. Les hospitalisations attribuables aux réactions locales importantes, qui peuvent concerner des patients recevant un diagnostic de cellulite, ne sont pas fréquemment signalées au SCSESSI.[18]

L'examen de la littérature a permis de répertorier un certain nombre d'études récentes de l'efficacité vaccinale qui semblent mettre en évidence un déclin de l'immunité après l'administration du vaccin DCaT, en tant que dose de rappel, aux enfants de 4 à 6 ans. En outre, bien qu'il ait été possible d'observer une réponse immunitaire supérieure dans le cadre d'essais comparant l'administration de vaccins « Ca » et « ca » en tant que dose de rappel à des enfants ayant reçu une primovaccination à base de vaccins « Ca ». La signification clinique des anticorps anticoquelucheux, étant donné l'absence de corrélats de protection, demeurent inconnues. Une réactogénicité locale moindre du vaccin « ca », en comparaison avec le vaccin « Ca », a toutefois pu être mise en évidence.

VI. RECOMMANDATIONS

Veuillez noter que les provinces et territoires doivent prendre en considération les facteurs économiques, les autres facteurs locaux liés aux programmes et aux opérations et les données épidémiologiques locales lorsqu'il est question de l'intégration des présentes recommandations aux programmes publics d'immunisation.

« Devrait-on recommander de préférence un produit contenant un vaccin anticoquelucheux à concentration élevée ou un vaccin anticoquelucheux à faible concentration pour l'administration aux enfants de 4 à 6 ans? »

Recommandation : Le vaccin DCaT-VPI et le vaccin dcaT-VPI peuvent tous deux être utilisés pour la vaccination de rappel chez les enfants de 4 à 6 ans. Le CCNI ne recommande pas l'administration d'un vaccin plutôt que l'autre.

Comme mentionné dans la présente déclaration, le CCNI a procédé à un examen rigoureux des questions relatives à l'innocuité, à l'efficacité et à l'immunogénicité des vaccins. Bien que le vaccin dcaT-VPI soit associé à un nombre inférieur d'effets secondaires, les données semblent indiquer que le vaccin DCaT-VPI provoque une réponse immunitaire plus forte et plus durable que le vaccin dcaT-VPI, sous réserve du caractère incertain des corrélats de protection contre la coqueluche. En raison du niveau d'incertitude actuel, il serait important de tenir compte les données épidémiologiques propres à la province ou au territoire ainsi que les réponses du public aux réactions locales suivant la vaccination afin de déterminer le produit à privilégier.

Recommandation du CCNI de catégorie C

VII. PRIORITÉS EN MATIÈRE DE RECHERCHE

Le CCNI encourage la réalisation de travaux de recherche relatifs aux questions suivantes :

- Établissement et une meilleure compréhension des corrélats de protection pour les vaccins anticoquelucheux;
- Approfondissement des connaissances relatives à la durée de la protection conférée par les vaccins à composant anticoquelucheux et à la question de savoir s'il convient d'administrer plus tôt la dose destinée aux adolescents;
- Comparaison des diverses préparations vaccinales anticoquelucheuses (c.-à-d. « Ca » et « ca ») sur le plan de l'efficacité réelle, de la durée de la protection conférée, de l'immunogénicité et de l'innocuité, et étude des effets sur la durée de la protection de l'utilisation des différents produits pour la primovaccination ou la vaccination de rappel;
- Meilleure compréhension de l'immunité contre la coqueluche au moyen d'études sérologiques ou d'études portant sur les contacts familiaux infectés et non infectés des cas de coqueluche;
- Amélioration de la compréhension de l'histoire naturelle de l'immunité contre la coqueluche;
- Mise au point de vaccins présentant une meilleure efficacité.

VIII. QUESTIONS RELATIVES À LA SURVEILLANCE

La collecte, l'analyse, l'interprétation et la diffusion opportune des données, de manière soutenue et systématique, sont essentielles à la planification, à la mise en œuvre, à l'évaluation et à la prise de décision fondée sur les preuves. Le tétanos, la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite sont tous des maladies à déclaration obligatoire à l'échelle nationale. En appui aux efforts déployés dans ce domaine, le CCNI encourage l'amélioration de la surveillance sur les plans suivants :

1. Épidémiologie
   - Approfondissement des connaissances sur le rôle du déclin de l'immunité dans l'épidémiologie de la coqueluche.

2. Laboratoire
   - Amélioration des méthodes de laboratoire permettant la détection de la coqueluche, y compris la sérologie et le diagnostic à partir de prélèvements de sécrétions buccales;
   - Contribution d'espèces autres que *Bordetella pertussis* (p. ex. *Bordetella holmesii)*.

3. Vaccin
   - Registre d'immunisation visant à améliorer la précision des rapports sur la couverture vaccinale;
   - Efficacité vaccinale;
   - Surveillance continue et opportune de l'innocuité des vaccins.

Tableau 5. Niveau de données probantes selon la conception de la recherche

I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés
II-1	Données probantes provenant d'essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des mesures des résultats cliniques de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau 6. Cote de qualité des preuves (validité interne)

Bonne	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères relatifs à la conception*.
Passable	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas (ou ne répond pas clairement) à au moins un des critères relatifs à la conception*, mais ne comporte aucune « lacune fatale ».
Médiocre	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui comporte au moins une « lacune fatale » relative à la conception* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que les résultats de l'étude sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris RP, Helfand M, Woolf SH *et al.* « Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process ». *Am J Prev Med* (2001), 20:21-35.

Tableau 7. Cote de qualité des preuves (validité interne)

A	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **suffisantes** pour recommander l'immunisation
B	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **acceptables** pour recommander l'immunisation
C	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **contradictoires** qui ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influer sur la prise de décision
D	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **acceptables** pour déconseiller l'immunisation
E	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **suffisantes** pour déconseiller l'immunisation
F	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes **insuffisantes** (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influer sur la prise de décisions

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	***Terme***
ca	Vaccin anticoquelucheux acellulaire (faible concentration)
Ca	Vaccin anticoquelucheux acellulaire (concentration élevée)
dcaT	Vaccin combiné contenant l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et un vaccin anticoquelucheux acellulaire (faible concentration de l'anatoxine diphtérique et de l'antigène coquelucheux)
DCaT	Vaccin combiné contenant l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et un vaccin anticoquelucheux acellulaire (concentration élevée de l'anatoxine diphtérique et de l'antigène coquelucheux)
DCaT-VPI	Vaccin combiné contenant l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique, un vaccin anticoquelucheux acellulaire et un vaccin antipoliomyélitique inactivé (concentration élevée de l'anatoxine diphtérique et de l'antigène coquelucheux)
DCaT-VPI-Hib	Vaccin combiné contenant l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique, un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b (concentration élevée de l'anatoxine diphtérique et de l'antigène coquelucheux)
GCI	Guide canadien d'immunisation
IMEP	Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite
PPAV	Poliomyélite paralytique associée à la vaccination
PVS	Poliovirus sauvage
VPI	Vaccin antipoliomyélitique inactivé
VPO	Vaccin antipoliomyélitique oral

Tableau 8. Sommaire des données probantes à l'appui des recommandations du CCNI

Données probantes à l'appui de l'efficacité potentielle						
DÉTAILS DES ÉTUDES					**SOMMAIRE**	
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Sommaire des principales constatations sous forme de texte ou de données***	***Degré de preuve***	***Qualité***

Aucune étude sur l'efficacité potentielle ou l'efficacité réelle n'a été recensée au cours de la recherche documentaire.

Données probantes à l'appui de l'efficacité réelle						
DÉTAILS DES ÉTUDES					**SOMMAIRE**	
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Sommaire des principales constatations sous forme de texte ou de données***	***Degré de preuve***	***Qualité***
Vaccin à l'étude : DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI, GSK) ou DCaT (Infanrix^{MD}, GSK)+VPI						
Torvaldsen S. et coll., *Pediatr Infect Dis J* 2003[19]	DCaT (S'agit-il du DCaT-VPI ou du DCaT+VPI L'article ne le précise pas.) Infanrix^{MD}-VPI ou Infanrix^{MD}+VPI	Cohorte (système de surveillance des maladies à déclaration obligatoire à l'échelle nationale) Définition d'un cas de coqueluche : cas confirmé en laboratoire, ou lien épi-démiologique à un cas	Tous les résidents de l'Australie, entre 1993 et 2001	Cinquième dose du vaccin anticoquelucheux mis en marché en 1994 (administré à l'âge de 4 ou 5 ans au début de l'étude, puis à l'âge de 4 ans à partir de 1996). En 1999, toutes les doses de vaccin à germes entiers ont été remplacées par des doses de vaccin acellulaire (Ca). Constatations : « lorsque les enfants âgés de 5 à 9 ans sont devenus admissibles à la 5^{e} dose de rappel, le taux de déclaration dans ce groupe d'âge a affiché une diminution progressive »	Niveau II-2	S.O. (étude de surveillance)

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan d'étude***	***Participants***	***Sommaire des principales constatations sous forme de texte ou de données***	***Degré de preuve***	***Qualité***
		confirmé en laboratoire ou cas correspondant à la définition de cas clinique non confirmé en laboratoire		Comparaison des années épidémiques 1997 et 2001 : ≥ 100/100 000 cas déclarés en 1997 chez l'ensemble des enfants de 5 à 7 ans (seuls les enfants de 5 et 6 ans étaient admissibles à une 5e dose de rappel), comparativement à < 50/100 000 cas déclarés en 2001 dans le même groupe d'âge (tous les enfants étaient admissibles à une 5e dose de rappel).		
Vaccin à l'étude : DCaT-VPI (Infanrix[MD]-VPI, GSK *et* Quadracel[MD], Sanofi Pasteur) ou DCaT (Infanrix[MD], GSK *et* Daptacel[MD], Sanofi Pasteur) + VPI						
Klein et coll., *New England J Med* Septembre 2012[6]	DCaT avec ou sans VPI sous forme de vaccin combiné. Les produits de GSK et de Sanofi Pasteur ont été utilisés (confirmé auprès des auteurs de l'étude).	Étude cas/témoins rétrospective, fondée sur les données d'une seule organisation de soins de santé intégrés*. Cas : résultat positif à la PCR pour la coqueluche entre janvier 2006 et juin	n = 277 cas chez les enfants de 4 à 12 ans, entre 2006 et 2011 n = 3 318 témoins négatifs à la PCR n = 6 086 témoins appariés	Objectif : examen du déclin de l'immunité induite par le vaccin DCaT dans la population d'âge scolaire affichant un taux élevé de vaccination qui n'avait reçu que des formulations vaccinales Ca; étude effectuée lors de l'éclosion de coqueluche en Californie. (2010). Principales constatations : Incidence de la coqueluche entre 2006 et 2011 : < 1 an : 115/100 000 par an 5 ans : 29/100 000 par an 10 à 11 ans : 226/100 000 par an Temps écoulé depuis la 5e dose de DCaT (cas vs témoins négatifs à la	Niveau II-2	Bonne

		2011; vaccination par le DCaT entre l'âge de 47 et de 84 mois; primovacci-nation par le Ca Témoins : 1) résultat négatif à la PCR et sujets ayant reçu la 5e dose du vaccin DCaT 2) témoins appariés (sexe, âge, race, clinique), ayant reçu la 5e dose du vaccin DCaT *Le calcul de l'incidence est également fondé sur l'ensemble de la cohorte de l'organisation		PCR) : 1 699 jours (IC à 95 % : 1 627, 1 772) vs 1 028 jours (IC à 95 % : 1 003, 1 053) $p < 0,001$ Rapport de cotes (RC) associé à la coqueluche par année après l'administration de la 5e dose de DCaT : Cas vs témoins négatifs pour la PCR : RC = 1,42 (IC à 95 % : 1,21; 1,66) Cas vs témoins appariés : RC 1,50 (IC à 95 % : 1,13; 2,00)		

		de soins de santé intégrés.				
Misegades et coll., *J Amer Med Assoc* 2012[7]	DCaT avec ou sans VPI sous forme de vaccin combiné. Il est supposé que les produits de GSK et de Sanofi Pasteur ont été utilisés, étant donné qu'ils sont homologués aux États-Unis.	Étude cas/témoins (rétrospective et prospective) menée dans 15 comtés de la Californie, du 1er janvier au 14 décembre 2010. Cas : soupçonnés, probables et confirmés de coqueluche chez les enfants de 4 à 10 ans Témoins : enfants de 4 à 10 ans ayant reçu des soins auprès des mêmes cliniciens que les cas	n = 682 cas, enfants de 4 à 10 ans, 2010 n = 2 016 témoins, enfants de 4 à 10 ans, 2010	Objectif : évaluer l'association entre la survenue de coqueluche et le fait d'avoir reçu 5 doses du vaccin Ca par rapport au temps écoulé depuis la 5e dose. Principales constatations : Estimation de l'efficacité du vaccin [(1-RC) x 100 %] pour 5 doses de Ca = 88,7 % (IC à 95 % : 79,4; 93,8) < 12 mois après l'administration de la 5e dose, l'efficacité vaccinale estimative était de 98,1 % (IC à 95 % : 96,1; 99,1) ≥60 mois après l'administration de la 5e dose, l'efficacité vaccinale estimative était de 71,2 % (IC à 95 % : 45,8, 85,4) Lorsqu'il s'est écoulé < 12 mois et ≥ 60 mois depuis la 5e dose de Ca, le déclin de l'efficacité vaccinale a été estimé à 27,4 %.	Niveau II-2	Bonne

Données probantes à l'appui de l'immunogénicité						
DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
Vaccin à l'étude : DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI, GSK)						
Nilsson et coll., *Scand J Infect Dis* 2005[14]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI) vs DCaT (Infanrix^{MD}+VPI)	Essai randomisé et ouvert mené dans 7 établisse-ments en Italie et en Suède	n = 416 Enfants de 4 à 6 ans (ayant déjà reçu la série primaire de **3 doses**)	Résultats : Évaluation de l'immunogénicité du DCaT-VPI vs le DCaT+VPI (évaluation avant la vaccination et un mois après) Séroprotection, se définissant comme suit : diphtérie et tétanos ≥ 0,1 UI/ml poliovirus ≥ 1:8 Séropositivité, se définissant comme suit : coqueluche (anatoxine coquelucheuse [PT], hémagglutinine filamenteuse [FHA], pertactine [PRN]) ≥ 5 El.U/ml Réponse au vaccin anticoquelucheux (PT, FHA, PRN), se définissant comme suit : séropositivité chez les sujets qui étaient séronégatifs au début de l'étude ou augmentation de la concentration d'anticorps initiale par un facteur de 2 chez les sujets qui étaient séropositifs au départ.	Niveau I	Assez bonne

				Principales constatations : Pourcentage de séroprotection/séropositivité un mois après la vaccination par DCaT-VPI vs DCaT+VPI, (IC à 95 %) Titres d'anticorps antidiphtériques : 99 (96,6-99,9) vs 100 (98,1-100) Titres d'anticorps antitétaniques : 100 (98,2-100) vs 100 (98,1-100) Titres d'anticorps anti-PT : 100 (98,2-100) vs 99,5 (97,1-100) Titres d'anticorps anti-FHA : 100 (98,2-100) vs 100 (98,1-100) Titres d'anticorps anti-PRN : 100 (98,2-100) vs 100 (98,1-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 1 : 100 (97,7-100) vs 100 (97,6-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 2 : 100 (97,7-100) vs 100 (97,6-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 3 : 99,5 (97,1-100) vs 100 (97,9-100)		
Black et coll., *Vaccine* Août 2006[16]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI) vs DCaT (Infanrix^{MD}) +VPI	Essai de phase II randomisé et ouvert d'évaluation de la non-infériorité, mené dans 14 centres	n = 400	Résultats : Séroprotection, avant la vaccination et un mois après, se définissant comme suit : diphtérie et tétanos $\geq$ 0,1 UI/ml poliovirus $\geq$ 1:8 coqueluche $\geq$ 5 El.U/ml rougeole $\geq$ 150 mUI/ml oreillons $\geq$ 1:28	Niveau I	Assez bonne

		des États-Unis		rubéole ≥ 10 UI/ml dose de rappel – multiplication par un facteur de 4 des titres d'anticorps présents avant la vaccination Principales constatations : Pourcentage de séroprotection DCaT-VPI+RRO vs DCaT+VPI+RRO (IC à 95 %) Titres d'anticorps antidiphtériques : 99,4 (96,9-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps antitétaniques : 100 (97,9-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps anti-PT : 99,4 (96,9-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps anti-FHA : 100 (97,9-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps anti-PRN : 100 (97,9-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 1 : 100 (97,9-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 2 : 100 (97,9-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 3 : 100 (97,9-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps dirigés contre la rougeole : 100 (98-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps dirigés contre les		

				oreillons : 100 (97,9-100) vs 100 (97,9-100) Titres d'anticorps dirigés contre la rubéole : 100 (98-100) vs 100 (98-100)		
Marshall et coll., *Vaccine* Août 2006[20]	DCaT-VPI (Infanrix[MD]-VPI) vs DCaT (Infanrix[MD]) +VPI	Étude de phase IIIb randomisée et ouverte d'évaluation de la non-infériorité, menée dans trois centres de l'Australie	n = 366 (362 sujets vaccinés) Enfants de 4 à 6 ans	Résultats : Évaluation de l'immunogénicité du DCaT-VPI+RRO vs le DCaT +VPI+RRO, avant la vaccination et 21 à 48 jours après; examen de l'immunogénicité du vaccin RRO Séroprotection, se définissant comme suit : diphtérie et tétanos ≥ 0,1 UI/ml poliovirus ≥ 1:8 Séropositivité, se définissant comme suit : coqueluche (PT, FHA, PRN) ≥ 5 El.U/ml rougeole > 150 mUI/ml oreillons ≥ 231 U/mL rubéole ≥ 4 et ≥ 10 UI/ml Principales constatations : Pourcentage de séroprotection/séropositivité de 21 à 48 jours après la vaccination, DCaT-VPI+RRO vs DCaT+VPI+RRO (IC à 95 %) Titres d'anticorps antidiphtériques : 100 (97,8-100) vs 100 (97,7-100) Titres d'anticorps antitétaniques : 100 (97,8-100) vs 100 (97,7-100)	Niveau I	Assez bonne

				Titres d'anticorps anti-PT : 99,4 (96,7-100) vs 100 (97,7-100) Titres d'anticorps anti-FHA : 100 (97,9-100) vs 100 (98-100) Titres d'anticorps anti-PRN : 100 (97,8-100) vs 100 (97,7-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 1 : 100 (97,7-100) vs 100 (97,6-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 2 : 100 (97,6-100) vs 100 (97,6-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 3 : 100 (97,6-100) vs 100 (97,5-100) Titres d'anticorps dirigés contre la rougeole : 100 (97,8-100) vs 99.4 (96,6-100) Titres d'anticorps dirigés contre les oreillons : 100 (97,6-100) vs 100 (97,7-100) Titres d'anticorps dirigés contre la rubéole ≥ 4 UI/mL : 100 (97,8-100) vs 100 (97,7-100) Titres d'anticorps dirigés contre la rubéole ≥ 10 UI/mL : 100 (97,8-100) vs 100 (97,7-100)		
Black et coll., *Pediatr Infect Dis J* Avril 2008[17]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI) vs DCaT (Infanrix^{MD}) + VPI	Étude de phase III randomisée et ouverte, menée dans 24 centres des États-Unis	n = 4 209	Résultats : Séroprotection chez les sujets ayant reçu le DCaT-VPI vs le DCaT+VPI lors de la vaccination de rappel Séroprotection, se définissant comme suit : diphtérie et tétanos ≥ 0,1 UI/ml poliovirus ≥ 1:8	Niveau I	Assez bonne

				coqueluche ≥ 5 El.U/ml rougeole ≥ 150 mUI/ml oreillons ≥ 1:28 rubéole ≥ 10 UI/ml dose de rappel – multiplication par un facteur de 4 des titres d'anticorps présents avant la vaccination Principales constatations : pourcentage de séroprotection un mois après l'administration du vaccin, DCaT-VPI vs DCaT+VPI (IC à 95 %) Titres d'anticorps antidiphtériques : 100 (99,6-100) vs 100 (98,6-100) Titres d'anticorps antitétaniques : 100 (99,6-100) vs 100 (98,6-100) Titres d'anticorps anti-PT : 99.8 (99,2-100) vs 100 (98,6-100) Titres d'anticorps anti-FHA : 100 (99,6-100) vs 100 (98,6-100) Titres d'anticorps anti-PRN : 100 (99,6-100) vs 100 (98,6-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 1 : 99,9 (99,3-100) vs 100 (98,5-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 2 : 100 (99,6-100) vs 100 (98,5-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 3 : 100 (99,5-100) vs 100 (98,5-100)		
Klein et coll., *Vaccine* Janv. 2012[21]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI)	Étude de phase IIIb randomisée	n = 478 (461 sujets ayant terminé	Résultats : Évaluation de l'immunogénicité du DCaT-VPI+RRO + V vs le DCaT-	Niveau I	Assez bonne

		et ouverte d'évaluation de la non-infériorité, menée dans 11 centres des États-Unis	la phase active) Enfants de 4 à 6 ans	VPI+RRO, avant l'étude et un mois après; cette étude ne visait pas à évaluer l'immunogénicité du vaccin RRO ni du vaccin V. Séroprotection, se définissant comme suit : diphtérie et tétanos ≥ 0,1 UI/ml poliovirus ≥ 1:8 coqueluche (PT, FHA, PRN) ≥ 5 El.U/ml Réponse à la dose de rappel, se définissant comme suit : diphtérie et tétanos ≥ 0,4 UI/ml chez les sujets séronégatifs au départ et multiplication par un facteur ≥ 4 des titres d'anticorps présents avant la vaccination chez les sujets séropositifs au départ. Présence d'anticorps antipoliomyélitiques chez les sujets séronégatifs au départ ou multiplication par un facteur ≥ 4 des titres d'anticorps chez les sujets ayant déjà des titres d'anticorps ≥ 1:8 avant l'administration de la dose de rappel. Coqueluche (PT, FHA, PRN) ≥ 20 El.U/ml chez les sujets séronégatifs au début de l'étude; multiplication par un facteur ≥ 4 des titres d'anticorps chez les sujets dont les titres présents au départ se situaient entre ≥ 5		

				EI.U/mL et < 20 EI.U/mL; multiplication par un facteur ≥ 2 des titres d'anticorps chez les sujets dont les titres présents au départ étaient ≥ 20 EI.U/mL. Principales constatations : Pourcentage de séroprotection un mois après la vaccination dans les deux groupes combinés, c'est-à-dire DCaT-VPI+RRO+V et DCaT-VPI+RRO (IC à 95 %) Titres d'anticorps antidiphtériques : 100 (98,3-100) Titres d'anticorps antitétaniques : 100 (98,3-100) Titres d'anticorps anti-PT : 100 (98,3-100) Titres d'anticorps anti-FHA : 100 (98,3-100) Titres d'anticorps anti-PRN : 100 (98,3-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 1 : 100 (98,3-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 2 : 100 (98,3-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 3 : 100 (98,3-100) Principales constatations : taux de réponse à la dose de rappel un mois après la vaccination, DCaT-		

				VPI+RRO+V vs DCaT-VPI+RRO (IC à 95 %) Titres d'anticorps antidiphtériques : 99,1 (96,6-99,9) vs 99,0 (96,6-99,9) Titres d'anticorps antitétaniques : 98,6 (95,9-99,7) vs 97,6 (94,5-99,2) Titres d'anticorps anti-PT : 95,0 (91,2-97,5) vs 95,7 (92,0-98,0) Titres d'anticorps anti-FHA : 98,6 (96,0-99,7) vs 99,5 (97,4-100) Titres d'anticorps anti-PRN : 100 (98,3-100) vs 98,6 (96,0-99,7) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 1 : 98,1 (95,3-99,5) vs 96,7 (93,2-99,6) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 2 : 95,3 (91,6-97,7) vs 98,1 (95,2-99,5) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 3 : 99,1 (96,7-99,9) vs (95,2-99,5)		
Vaccin à l'étude : dcaT-VPI (Boostrix^{MD}-Polio, GSK)						
Sanger et coll., *Eur J Pediatr* Décembre 2007[11]	dcaT-VPI (Boostrix^{MD}-Polio) vs dcaT (Boostrix^{MD})+ VPI	Essai comparatif randomisé à insu partiel (une injection vs deux injections sans insu),	n = 959 enfants de 4 à 8 ans, sous-groupe (n = 566) participant au suivi de 1 an	Résultats : Évaluation de l'immunogénicité du dcaT-VPI vs le dcaT+VPI avant la vaccination et un mois après, sous-groupe faisant l'objet d'un suivi de 1 an	Niveau I	Assez bonne

		mené dans 59 centres en Allemagne		Séroprotection, se définissant comme suit : diphtérie et tétanos ≥ 0,1 UI/ml poliovirus ≥ 1:8 coqueluche (PT, FHA, PRN) : multiplication par un facteur de 2 des titres d'anticorps présents avant la vaccination chez les sujets séropositifs au début de l'étude et apparition d'anticorps (seuil de coupure fixé à 5 El.U/mL) chez les sujets séronégatifs au départ Principales constatations : Pourcentage de séroprotection un an après la vaccination, dcaT-VPI vs dcaT+VPI (IC à 95 %) Titres d'anticorps antidiphtériques : 100 (99-100) vs 100 (94,4-100) Titres d'anticorps antitétaniques : 99,8 (98,8-100) vs 98,8 (93,3-100) Titres d'anticorps anti-PT : 81,2 (77,4-84,6) vs 75,3 (64,5-84,2) Titres d'anticorps anti-FHA : 100 (99,2-100) vs 98,8 (93,3-100) Titres d'anticorps anti-PRN : 98,1 (96,4-99,1) vs 97,5 (91,4-99,7) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 1 : 100 (99,2-100) vs 100 (95,4-100) Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 2 : 100 (99,2-100) vs 100 (95,4-100)		

				Titres d'anticorps antipoliomyélitiques de type 3 : 99,8 (98,8-100) vs 98,6 (92,4-100)		
Kitchin N et coll., *Hum Vaccin Immunother* Mars 2012[9]	dcaT-VPI (Boostrix[MD]-Polio) vs DCaT-VPI [Tetravac[MD] (produit de Sanofi renfermant les antigènes PT et FHA, non disponible au Canada), avec, dans les deux cas, administration concomitante du vaccin RROV]	Essai comparatif randomisé et multicentrique, mené en Italie	n = 305 Enfants de 5 à 6 ans	Résultats : Évaluation de l'immunogénicité du dcaT-VPI vs le DCaT-VPI avant la vaccination de rappel et un mois après Séroprotection, se définissant comme suit : diphtérie et tétanos ≥ 0,1 UI/ml poliovirus ≥ 1:8 coqueluche (PT, FHA,PRN) : multiplication par un facteur de 2 des titres d'anticorps présents avant la vaccination chez les sujets séropositifs au départ et apparition d'anticorps (seuil de coupure fixé à 5 El.U/mL) chez les sujets séronégatifs au départ Non-infériorité de la séroprotection, se définissant comme suit : limite supérieure de l'IC à 95 % normalisé, asymptotique associé à un écart ≤ 10 % entre les deux groupes (diphtérie, tétanos, poliomyélite) Principales constatations : dcaT-VPI vs DCaT-VPI, séroprotection un mois après la vaccination de rappel Séroprotection, chez tous les sujets, avec présence d'anticorps	Niveau I	Assez bonne

				antidiphtériques, d'anticorps antitétaniques, d'anticorps antipoliomyélitiques (types 1, 2 et 3), d'anticorps anti-PT et d'anticorps anti-FHA (anticorps anti-FHA chez 99,3 % des enfants du groupe recevant le vaccin dcaT-VPI) La non-infériorité de la séroprotection contre la diphtérie, le tétanos et le poliovirus (types 1, 2 et 3) a été établie. Principales constatations : dcaT-VPI vs DCaT-VPI, coqueluche, un mois après la vaccination de rappel CMG/TMG (IC à 95 %) Anticorps anti-PT : 59,8 (52,2-68,5) vs 75,9 (65,7-87,7 Anticorps anti-FHA : 556,2 (491,4-629,5) vs 613,5 (547-688,2) Anticorps anti-PRN : 354,8 (280,2-449,4) vs 7,8 (6,5-9,2)		
Vaccin à l'étude : dcaT-VPI (Adacel^{MD}-Polio, Sanofi Pasteur)						
Hendrikx, LH et coll., *Vaccine* Nov. 2009[22]	dcaT-VPI (Adacel^{MD}-Polio) vs DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI)	Échantillon de commodité	n = 69 sujets (primo-vaccination par le Ca) ayant reçu une dose	Résultats : Taux d'IgG (analyse groupée) 28 jours après l'administration du vaccin de rappel	Niveau II-3	Assez bonne

			de rappel à l'âge de 4 ans	Principales constatations : dcaT-VPI vs DCaT-VPI, taux d'IgG (95 %) Titres d'anticorps anti-PT : 44,7 (31-64,5) vs 192,3 (144-256,7) Titres d'anticorps anti-FHA : 182,3 (99,0-335,7) vs 518 (429,4-624,9) Titres d'anticorps anti-PRN : 629,1 (264,5-1 496) vs 1 273,5 (932,5-1 739) Titres d'anticorps anti-Fim2/anti-Fim3 : 2,7 (1,3-5,5) vs 1,2 (1,0-1,4)		
Kitchin N et coll., *Hum Vaccine* Août 2009[23]	Adacel[MD]-Polio (dcaT-VPI)	Essai comparatif randomisé, mais comportant un seul groupe de traitement	n = 77 Enfants de 3 ans ½ à 4 ans ½ (primovac-cination par le DCaT-VPI-Hib)	Résultats : Évaluation de l'immunogénicité du dcaT-VPI avant la vaccination de rappel et un mois après (CMG/TMG) Principales constatations : CMG/TMG avant vs après l'administration du vaccin de rappel, CMG/TMG (IC à 95 %) CMG d'anticorps antidiphtériques : 0,041 (0,029-0,057) vs 7,95 (4,97-12,73) CMG d'anticorps antitétaniques : 0,43 (0,3-0,61) vs 7,26 (5,69-9,26) Coqueluche :	Niveau I	Assez bonne

				Anticorps anti-PT : 3,71 (2,89-4,75) vs 94,84 (71,89-125,11) Anticorps anti-FHA : 7,05 (4,91-10,12) vs 103,14 (78,03-136,33) Anticorps anti-PRN : 3,93 (3,07-5,02) vs 127,42 (96,31-168,58) Anticorps anti-FIM : 9,66 (7,13-13,10) vs 671,33 (499,6-902,1) Anticorps antipoliomyélitiques de type 1 : 37 (25,16-54,41) vs 10 173,24 (6 887,35-15 026,79) Anticorps antipoliomyélitiques de type 2 : 51,75 (32,18-83,21) vs 5 272,46 (3 856,83-7 215,89) Anticorps antipoliomyélitiques de type 3 : 47,18 (33,16-67,13) vs 11 221,8 (7 755,59-16 237,18)		
Vaccin à l'étude : dcaT (Boostrix^{MD}, GSK)						
Meyer CU et coll., *Hum Vaccin* Mai-juin 2008[12]	dcaT (Boostrix^{MD}) vs DCaT (Infanrix^{MD}) vs Td (produit de Novartis)	Essai randomisé à simple insu	N = 422 Enfants de 4 à 6 ans	Résultats : Évaluation de l'immunogénicité du dcaT vs DCaT vs Td avant la vaccination de rappel, ainsi qu'un mois après et 3,5 ans après (l'essai portait également sur un sous-ensemble	Niveau I	Assez bonne

				de sujets subissant un test de vérification de l'immunité à médiation cellulaire, dont les résultats ne sont pas présentés ici) Séroprotection, se définissant comme suit : diphtérie ≥ 0,016 UI/ml ou ≥ 0,1 UI/ml coqueluche (PT, FHA, PRN) ≥ 5 El.U/mL chez des sujets séronégatifs au départ (< 5 El.U/mL) et multiplication par un facteur de 2 des titres d'anticorps chez les sujets séropositifs au départ Principales constatations : pourcentage de séroprotection 3,5 ans après la vaccination de rappel par le dcaT vs DCaT Titres d'anticorps antidiphtériques : 100 vs 100 Titres d'anticorps antitétaniques : 100 vs 100 Titres d'anticorps anti-PT : 58,7 vs 60,6 Titres d'anticorps anti-FHA : 100 vs 100 Titres d'anticorps anti-PRN : 99,2 vs 100		
Vaccin à l'étude : dcaT (Adacel[MD], Sanofi Pasteur)						
Scheifele et coll. 2005 [27]	DCaT-VPI (Quadracel[MD]) vs. dcaT (Adacel[MD])	Essai comparatif randomisé	N =290 N =145 dcaT	Mesure des résultats: Évaluation de l'immunogénicité du dcaT-VPI vs leDCaT avant la	Niveau I	Assez bonne

		2 centres au Canada		vaccination et quatre semaines après Séroprotection se définissant comme suit : Diphtérie and tétanos ≥ 0,1UI/ml Coqueluche PT %≥10UE/ml, FHA %>10UE/ml, FIM 2/3 %≥16UE/ml, PRN %≥7UE/ml Principales constatations: dcaT vs. DCaT vaccination de rappel CMG (95% CI) Tétanos 9,8 (8,5-11.3) vs 8,0 (6,9-9.2) Diphtérie 3,8 (3,2-4,4) vs 6,4 (5,3-7,7) PT 61.7 (54,3-70) vs 118,8 (105-135) FHA133 (116-152) vs 167,6 (147-191) Fim2/3 982,7 (843-1145) vs 640,6 (542-757) PRN 187,3 (152-230) vs 162,8 (135-196)		
Langley et coll., *Vaccine* Janv. 2007[10]	dcaT (Adacel[MD]) +VPI (4 à 6 semaines plus tard) vs DCaT-VPI (Quadracel[MD])	Essai comparatif randomisé et à simple insu, mené dans 8 centres au Canada	n = 593 Enfants âgés de 4 à 7 ans ayant reçu la série vaccinale primaire complète, y compris la 4e dose de Pentacel	Mesure des résultats : Évaluation de l'immunogénicité du dcaT vs le DCaT-VPI, avant la vaccination et de 4 à 6 semaines après. Séroprotection, se définissant comme suit : diphtérie et tétanos ≥ 0,1 UI/ml, multiplication par un facteur de 4	Niveau I	Assez bonne

				des titres d'anticorps également prise en compte Coqueluche (PT, FHA, FIM, PRN), multiplication par un facteur de 4 des titres d'anticorps par rapport au début de l'étude Principales constatations : Non-infériorité des vaccins - titres d'anticorps antidiphtériques et antitétaniques > 0,10 UI/ml - le nombre de sujets ayant obtenu des titres d'anticorps antidiphtériques et antitétaniques > 1,0 UI/ml était similaire dans les deux groupes - chez la majorité des participants, les titres d'anticorps ont été multipliés par un facteur de 4 par rapport au début de l'étude Pourcentage de sujets chez qui les titres d'anticorps ont été multipliés par un facteur de 4 après la vaccination par le dcaT vs le DCaT-VPI, (IC à 95 %) Titres d'anticorps antidiphtériques : 89,8 (85,5-93,2) vs 93,7 (89,9-96,3) Titres d'anticorps antitétaniques : 94,3 (90,8-96,8) vs 93,7 (89,9-96,3)		

				Titres d'anticorps anti-PT : 91,9 (87,8-94,9) vs 96,8 (93,8-98,6) Titres d'anticorps anti-FHA : 88,1 (83,6-91,8) vs 92,8 (88,9-95,7) Titres d'anticorps anti-FIM : 94,6 (91,2-97,0) vs 87,6 (82,9-91,5 Titres d'anticorps anti-PRN : 94,3 (90,7-96,7) vs 92,0 (88,0-95,1)		

Données probantes à l'appui de l'innocuité

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
Vaccin à l'étude : DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI, GSK)						
Gold MS et coll., *Med J Australia* Août 2003[13]	Infanrix^{MD} (DCaT) (Rem. : Entre août 1997 et déc. 1998, l'Australie a abandonné la formulation vaccinale DCT renfermant le vaccin anticoque-lucheux à germes entiers et a adopté le	Surveillance passive des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite d'une immunisation dans la population Examen rétrospectif de la déclaration de MCI	Enfants vaccinés par des professionnels de la santé relevant de la Southern Australia Immunisation Coordination Unit entre 1997 et 2000	L'étude ne portait pas sur des enfants de 4 à 6 ans, mais elle visait à illustrer le risque accru de réactogénicité locale lié à l'administration d'un plus grand nombre de doses de DCaT. 166 380 vaccins DCaT/DCaT-HepB ont été administrés; dans 41 459 des cas, il s'agissait de la 4^{e} dose Il y a eu 581 déclarations de MCI au cours de la période visée; 138 (23,4 %) déclarations faisaient état de réactions locales après	Niveau II-2	S.O. étude de surveillance

	vaccin DCaT)			l'administration d'un vaccin anticoquelucheux Entre janvier 1998 et décembre 2000 : L'âge médian des sujets ayant présenté une réaction locale était de 19,5 mois; risque relatif de réaction locale à la 4e dose par rapport à la 1re dose = 36 (IC à 95 % : 8,78; 146). Le taux de réaction locale à la 4e dose était de 171/100 000. Le risque de réaction locale était accru chez les enfants qui avaient reçu le DCaT vs le produit renfermant le vaccin anticoquelucheux à germes entiers dans le cadre de la série vaccinale primaire.		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
Nilsson et coll., *Scand J Infect Dis* 2005[14]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI) vs DCaT (Infanrix^{MD})+VPI	Essai randomisé et ouvert mené à 7 endroits en Italie et en Suède	n = 416 Enfants de 4 à 6 ans (ayant déjà reçu 3 doses* dans le cadre de la série vaccinale primaire) *Rem. : Au Canada, le schéma de primo-vaccination comporte 4 doses; les enfants visés par l'étude n'avaient reçu que 3 doses en primo-vaccination.	Résultats : Évaluation de l'innocuité du vaccin DCaT-VPI vs DCaT+VPI. Effets secondaires (ES) locaux et généraux signalés sur demande, entre le jour 0 et le jour 3, et tout autre effet secondaire jusqu'au jour 30. Principales constatations : Aucune différence significative du point de vue statistique entre les deux groupes. Pourcentage d'effets secondaires (ES) locaux (DCaT-VPI vs DCaT)* : - douleur : 71 % vs 69 % - rougeur : 50 % vs 49 % - œdème : 55% vs 56 % - toute réaction d'œdème importante (> 50 mm, œdème diffus, ou œdème touchant ≥ 1 articulation adjacente) : 13,5 % vs 17,4 % - œdème touchant ≥ 1 articulation adjacente : 0 % vs 1,5 % Pourcentage d'ES généraux (DCaT-VPI vs DCaT+VPI)* : - fièvre (température	Niveau I	Assez bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
				axillaire > 38,0 °C) : 21 % vs 17 % - somnolence : 25 % vs 25 % - perte d'appétit : 20 % vs 18 % - irritabilité : 18 % vs 20 % *proportions extrapolées à partir des chiffres, l'IC à 95 % n'a pas fait l'objet d'une extrapolation		
Black et coll., *Vaccine* Août 2006[16]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI) vs DCaT (Infanrix^{MD}+VPI)	Essai de phase II randomisé et ouvert d'évaluation de la non-infériorité, mené dans 14 centres des États-Unis	n = 400	Résultats : - ES locaux signalés sur demande (15 jours après la vaccination) - ES généraux (15 jours après la vaccination) - symptômes généraux propres au vaccin RRO (43 jours après la vaccination) - ES signalés spontanément (31 jours après la vaccination) - ES graves au cours des 6 mois suivant la vaccination Principales constatations : Pourcentage d'ES liés au vaccin DCaT-VPI vs DCaT (IC à 95 %) ES locaux - douleur : 60,2 % (53-67,1) vs 57,4 % (50,2-64,5) - rougeur : 57,1 % (49,9-64,2) vs 50,8 % (43,5-58,0) - œdème : 39,8 % (32,9-47)	Niveau I	Assez bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
				vs 41 % (34-48,3) ES généraux : - fièvre : 18,9 % (13,7-25,1) vs 21,6 % (16,1-28,1) - somnolence : 24,5 % (18,6-31,3) vs 22,2 % (16,5-28,7) - perte d'appétit : 20,9 % (15,4-27,3) vs 17,5 % (12,5-23,6)		
Marshall et coll., *Vaccine* Août 2006[20]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI) vs DCaT (Infanrix^{MD}) +VPI	Étude de phase IIIb ouverte et randomisée d'évaluation de la non-infériorité, menée dans 3 centres de l'Australie	n = 366 Enfants de 4 à 6 ans	Résultats : Évaluation de l'innocuité du vaccin DCaT-VPI (deltoïde gauche) vs DCaT (deltoïde gauche) +VPI (bras droit), administrés en concomitance avec le vaccin RRO (bras droit). Réactions locales et générales précises (du jour 0 au jour 3); symptômes précis liés au vaccin RRO (du jour 0 au jour 14); ES signalés spontanément et ES graves jusqu'au jour 30. Principales constatations : Pourcentage d'ES locaux (DCaT-VPI vs DCaT) (IC à 95 %) - douleur : 80,1 % (73,3-85,8) vs 64,1 % (56,3-71,3) - rougeur : 77,8 % (70,8-80,3) vs 77,2 % (70,1-83,4) - œdème : 60,2 % (52,5-67,6)	Niveau I	Assez bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
				vs 65,3 % (57,5-72,5) - œdème touchant ≥ 1 articulation adjacente : 6,4 % vs 6.0 % Pourcentage d'ES généraux (DCaT-VPI+RRO vs DCaT+VPI +RRO), jusqu'au jour 15, IC à 95 % - fièvre (température axillaire > 39,0 °C) : 4,1 % (1,7-8,3) vs 5,4 % (2,5-10) - somnolence : 23,4 % (29,2-44,3) vs 24 % (17,7-31,2) - perte d'appétit : 20,5 % (14,7-25,3) vs 24 % (17,7-31,2) - éruption cutanée : 2,9 % (1,0-6,7) vs 3,6 % (1,3-7,7)		
Black et coll., *Pediatr Infect Dis J* Avril 2008[17]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI) vs DCaT (Infanrix^{MD}+VPI)	Essai de phase III randomisé et ouvert, mené dans 24 centres des États-Unis	n = 4 209	Résultats : - ES locaux signalés sur demande (4 jours après la vaccination) - ES généraux (4 jours après la vaccination) - symptômes précis liés au vaccin RRO (15 jours après la vaccination) - ES signalés spontanément et ES graves (6 mois après la vaccination)	Niveau I	Assez bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
				Principales constatations : Pourcentage d'ES liés au vaccin DCaT-VPI vs DCaT+VPI (IC à 95 %) ES locaux : - douleur : 57 % (55,2-58,7) vs 53,3 % (50,2-56,4) - rougeur : 36,6 % (34,9-38,3) vs 36,6 % (33,6-39,6) - œdème : 26 % (24,5-27,6) vs 27 % (24,3-29,8) - augmentation du volume du membre : 36 % (34,3-37,7) vs 37,8 % (34,9-40,9) ES généraux - fièvre : 16 % (14,7-17,4) vs 14,8 % (12,7-17,2) - somnolence : 19,1 % (17,7-20,5) vs 17,5 % (15,2-19,9) - perte d'appétit : 15,5 % (14,3-16,8) vs 16 % (13,8-18,4)		
Kemmeren et coll., *Vaccine* Juin 2011[24]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI)	Étude transversale menée aux Pays-Bas	n = 849 (groupe d'enfants ayant reçu le Ca en primo-vaccination)	Mesure des résultats : réactions locales et générales au vaccin DCaT-VPI, mesurées une semaine après la vaccination, chez des enfants de 4 ans ayant reçu le vaccin à germes entiers vs le vaccin acellulaire (Ca) contre la coqueluche dans le cadre de la série vaccinale primaire. (Les résultats présentés ci-dessous	Niveau III	Il n'a pas été possible d'évaluer la qualité avec les critères de Harris

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	*Vaccin*	*Plan de l'étude*	*Nombre de participants*	*Résumé des principaux résultats (texte ou données)*	*Niveau de données probantes*	*Qualité*
				ne concernent que le groupe d'enfants ayant reçu le Ca en primovac.) Pourcentage de réactions locales (n = 824) (IC à 95 %) - douleur : 45,5 % (42,2-49) - rougeur : 30,5 % (27,5-33,7) - œdème : 23,1 % (20,3-26,1) - utilisation réduite du bras : 20,4 % (17,8-23,3) - œdème de la région axillaire : 1,5 % (0,8-2,5) Pourcentage de réactions générales (n = 824) (IC à 95 %) - fièvre : 10,4 % (8,5-12,7) - céphalées : 5,6 % (4,2-7,4) - pâleur : 3,5 % (2,5-5,0) - nausées : 5,2 % (3,9-7,0) - vomissements : 3,3 % (2,3-4,7) - étourdissements : 1,1 % (0,6-2,1) - transpiration anormale : 6,6 % (5,1-8,5) - syncope : 0,4 % (0,1-1,1)		
Klein et coll., *Vaccine* Janv. 2012[21]	DCaT-VPI (Infanrix^{MD}-VPI)	Étude de phase IIIb ouverte et randomisée	n = 478	Résultats : Évaluation comparative de l'innocuité du vaccin DCaT-VPI dans le groupe 1 (recevant les	Niveau I	Assez bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	*Vaccin*	*Plan de l'étude*	*Nombre de participants*	*Résumé des principaux résultats (texte ou données)*	*Niveau de données probantes*	*Qualité*
		d'évaluation de la non-infériorité, menée dans 11 centres des États-Unis		vaccins DCaT-VPI+RRO+V simultanément) et dans le groupe 2 (recevant les vaccins DCaT-VPI+RRO simultanément, suivis du vaccin contre la varicelle un mois plus tard). Tous les vaccins ont été administrés dans le bras gauche. ES locaux et généraux précis (au cours des 4 jours suivant la vaccination) et ES signalés spontanément (entre le jour 0 et le jour 30) et ES graves (jusqu'à 6 mois après la vaccination). Principales constatations (groupe 1 vs groupe 2) Pourcentage d'ES locaux* - douleur : 66 % vs 70 % - rougeur : 50 % vs 49 % - œdème : 41 % vs 38 % - œdème diffus : 1/239 (0,4 %) chez les sujets du groupe 1 et 6/237 (2,5 %) chez ceux du groupe 2 - œdème touchant une articulation adjacente : 0/239 (0 %) chez les sujets du groupe 1 et 1/237 (0,4 %) chez ceux du groupe 2. Pourcentage d'ES généraux*		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	*Vaccin*	*Plan de l'étude*	*Nombre de participants*	*Résumé des principaux résultats (texte ou données)*	*Niveau de données probantes*	*Qualité*
				- fièvre (température axillaire > 39,0 °C) : 26 % vs 27 % - somnolence : 25 % vs 26 % - perte d'appétit : 25 % vs 24 % ES signalés spontanément (types d'événements et relation avec la vaccination non précisés par les auteurs) : Groupe 1 : 31,4 % (IC à 95 % : 25,6; 37,7 %) Groupe 2 : 30,4 % (IC à 95 % : 24,6; 36,7 %) * proportions extrapolées à partir des chiffres, l'IC à 95 % n'a pas fait l'objet d'une extrapolation		
Vaccin à l'étude : DCaT (Infanrix^{MD}, GSK *et* Daptacel, Sanofi Pasteur)						
Vaccin à l'étude : dcaT-VPI (Boostrix^{MD}-Polio, GSK)						
Jackson LA et coll., *Pediatrics* Mars 2011[25]	DCaT (formulations vaccinales et marques non précisées)	Étude de cohorte rétrospective	n = 233 616 Enfants de 4 à 6 ans ayant reçu le vaccin DCaT entre 2002 et 2006 et inscrits auprès de l'une des 7 organisations de gestion	1 270 réactions présumées (selon les codes pertinents de la CIM, p. ex. cellulite) au cours des 4 jours suivant la vaccination (0,5 % des 233 616 doses) Examen du dossier effectué pour 1 221/1 270 cas (96 %) et 1 017/1 221 cas confirmés (83 %) Chez 75 % des sujets, le vaccin	Niveau II-2	Assez bonne (examen rétrospectif des notes de médecin : on ne disposait pas de

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
			intégrée des soins de santé participant au projet de collaboration du Vaccine Safety Datalink (VSD)	DCaT a été administré dans le bras. Un IMC (indice de masse corporelle) plus élevé a été associé de façon indépendante à un risque de réaction locale ayant nécessité des soins médicaux (injection par voie intramusculaire inadéquate) Rapport de risque de réaction locale ayant nécessité des soins médicaux, après ajustement pour tenir compte de l'âge, du sexe et de l'organisation de gestion intégrée des soins de santé : 1,78 (IC à 95 % : 1,43; 2,21) dans le cas d'une injection au bras vs une **injection** à la cuisse. Après ajustement pour tenir également compte de l'IMC (dans le sous-groupe présentant un IMC valide)		données indiquant quel produit DCaT avait été utilisé; il n'a pas été possible de confirmer qu'il s'agissait de réactions locales pour tous les cas présumés)
Sanger et coll., *Eur J Pediatr* Décembre 2007[11]	dcaT-VPI (Boostrix^{MD}-Polio) vs dcaT (Boostrix^{MD})+ VPI	Essai comparatif randomisé à insu partiel (une injection vs deux injections sans insu)	n = 959 Enfants de 4 à 8 ans	- Critères d'évaluation / résultats - évaluation effectuée à l'aide du journal des symptômes, 15 jours après la vaccination - symptômes locaux (rougeur,	Niveau I	Assez bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
		mené dans 59 centres en Allemagne		douleur, œdème, somnolence, fièvre, irritabilité, perte d'appétit) - ES graves – 30 jours après l'immunisation - Mesure des résultats : dcaT-VPI vs dcaT+VPI Réactions locales : - douleur de grade III : 2,8 vs 6,6 (p = 0,035) - œdème : 44,8 vs 54,4 (p = 0,041) - fièvre > 39 ^{0}C : 6,0 vs 1,5 (p = 0,036) - aucun effet secondaire grave n'a été signalé		
Ferrera et coll., Hum Vaccin Immunother Mars 2012(9)	dcaT-VPI (BoostrixMD-Polio) vs DCaT-VPI [Tetravac (produit de Sanofi renfermant les antigènes PT et FHA, non disponible au Canada), tous deux administrés en concomitance	Essai comparatif, multi-centrique et randomisé, mené en Italie	n = 305 Enfants de 5 à 6 ans	Critères d'évaluation / résultats : - journal des symptômes tenu au cours des 4 jours suivant la vaccination faisant état : - des ES locaux et généraux signalés sur demande et spontanément Résultats : dcaT-VPI vs DCaT-VPI Douleur (58,9 % vs 61,2 %) Œdème de grade III (5,3 %-3,3 %) Fatigue (26,5 %-23,7 %) Fièvre (21,2 %-19,7 %) Aucun ES grave n'a été signalé		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
	avec le RROV]					
Vaccin à l'étude : dcaT (Boostrix^{MD}, GSK)						
Meyer CU et coll., *Hum Vaccin* Mai-juin 2008[12]	dcaT (Boostrix^{MD}) vs DCaT (Infanrix^{MD}) vs dT (produit de Novartis)	Essai randomisé à simple insu	n = 422	Mesure des résultats : - ES locaux signalés sur demande (15 jours après la vaccination) - ES généraux (15 jours après la vaccination) - ES signalés spontanément / graves au cours des 31 jours suivant la vaccination Principales constatations : ES locaux du dcaT vs DCaT - douleur 47,8 % vs 63,3 % - rougeur 33,9 % vs 48,9 % - œdème 32,2 % vs 43,3 % ES généraux du dcaT vs DCaT - diarrhée 10 % vs 8,9 % - irritabilité 16,1 % vs 21,1 % - perte d'appétit 17,8 % vs 17,8 % - fièvre 20 % vs 22 % - vomissements 7,8 % vs 4,4 %	Niveau I	Assez bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
Vaccin à l'étude : dcaT (Adacel^{MD}, Sanofi Pasteur)						
Scheifele et coll. 2005 [27]	DCaT-VPI (Quadracel^{MD}) vs. dcaT (Adacel^{MD})	Essai comparatif randomisé 2 centres au Canada	n=290 n=145 dcaT	Mesure des résultats: - 30 minutes après la vaccination -2 semaines après la vaccination - journal des ES - visite à domicile environ 48 heures après la vaccination, contact par téléphone au jour 7 après la vaccination si réaction signalée Principales constatations: dcaT vs DCaT-VPI grp -érythème ≥50mm 6,3% vs 17,2% - œdème ≥25mm 23,1% vs 35,9% -douleur (d'intensité modérée ou grave) 6,7% vs 1.1% -fièvre 1,4% vs 6'3% Taux d'érythème ≥25mm, l'œdème statistiquement significatif entre les groupes, la fièvre, la douleur (d'intensité modérée ou grave) pas significative entre les groupes	Niveau I	Assez bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	***Vaccin***	***Plan de l'étude***	***Nombre de participants***	***Résumé des principaux résultats (texte ou données)***	***Niveau de données probantes***	***Qualité***
Langley et coll., Vaccine Janv. 2007(25)	dcaT (AdacelMD)+ VPI (administré de 4 à 6 semaines plus tard) vs DCaT-VPI (QuadracelMD)	Essai comparatif randomisé et à simple insu, mené dans 8 centres au Canada	N= 593 n = 299 sujets recevant le DCaT-VPI n = 294 sujets recevant le dcaT - Enfants de 4 à 7 ans ayant reçu la série vaccinale primaire et une 4e dose de Pentacel	Mesure des résultats : - 30 minutes après la vaccination - 2 semaines après la vaccination – journal des ES - contact par téléphone au jour 4 et au jour 15 après la vaccination - ES signalés spontanément jusqu'à 6 semaines après la vaccination -Principales constatations : - les ES locaux étaient moins courants dans le groupe qui avait reçu le vaccin dcaT que dans le groupe DCaT-VPI - érythème 34,6 % vs 51,7 % - œdème 24,2 % vs 33,8 % - douleur 39,6 % vs 67,2 % - fièvre 8,72 % vs 16,9 % - la non-infériorité des vaccins a été établie en ce qui concerne la présence d'érythème, d'œdème, de douleur et de fièvre (d'intensité légère, modérée ou grave)	Niveau I	Assez bonne

REMERCIEMENTS

†**Membres du CCNI :** Dre B. Warshawsky (présidente), Dr I. Gemmill (vice-président) Dre N. Crowcroft, Dre B. Henry, Dre D. Kumar, Dre S. McNeil, Dre C. Quach-Thanh, Dre M. Salvadori, Dr B. Seifert, Dre N. Sicard, Dre W. Vaudry, Dr R. Warrington.

Représentants de liaison : Dr A. Corriveau (Conseil des médecins hygiénistes en chef), Dre J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dre S. Deeks (Association canadienne de santé publique), Dre A. Mawle (Centres for Disease Control and Prevention, États-Unis), Dre D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), Dre A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), Dre A. Pham-Huy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation, Dre S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Dre V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada).

Représentants d'office : Dre M. Carew (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), Dr (LCol) P. Eagan (ministère de la Défense nationale), Dr P. Huston (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), Dre A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), Dre B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), Dre C. Légaré (Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels, Santé Canada), Dre B. Raymond (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada/Comité canadien d'immunisation), Mme M. St-Laurent (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), Dre E. Taylor (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada).

†Cette déclaration a été rédigée par la Dre N. Crowcroft, la Dre S. Desai, le Dr A. Hashim, Mme J. Lourenco et Dre A. Wormsbecker, et approuvée par le CCNI.

Le CCNI tient à remercier la Dre M. Naus et le personnel des services bibliothécaires de Santé publique Ontario de leur contribution à l'élaboration de la présente déclaration.

RÉFÉRENCES

1. Utilisation du vaccin dcaT-polio au lieu du DCaT-Polio pour la dose de rappel administrée aux enfants de 4 à 6 ans avant l'entrée scolaire. 2011.

2. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. Base de données des avis de conformité (AC) en ligne. Boostrix^{MD}-Polio [Internet]. Consultable en ligne à l'adresse suivante : http://webprod5.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?no=9612&lang=fra&url=t.info.

3. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. Consultable en ligne à l'adresse suivante : Adacel^{MD}-polio. [Internet]. Consultable en ligne à l'adresse suivante : http://webprod5.hc-sc.gc.ca/noc-ac/language-langage.do?lang=fra&url=t.search.recherche

4. Système de surveillnace des maladies à déclaration obligatoire à l'échelle nationale, donnée non publiée.

5. Agence de la santé publique du Canada. Rapport national sur l'immunization. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2006;32(S3):1,1-44.

6. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med*. 2012 13 septembre;367(11):1012-9.

7. Misegades LK, Winter K, Harriman K,et coll. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2012, 28 novembre;308(20):2126-32.

8. The immunological basis for immunizations series. Module 4: Pertussis - update 2009. immunizations, vaccines and biologicals. World Health Organization. [Internet]; 2010. Consultable en ligne à l'adresse suivante : http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599337_eng.pdf.

9. Ferrera G, Cuccia M, Mereu G, Icardi G, Bona G, Esposito S, et coll. Booster vaccination of pre-school children with reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine A randomized, controlled trial in children primed according to a 2+1 schedule in infancy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012 mars;8(3).

10. Langley JM, Predy G, Guasparini R, Law B, Diaz-Mitoma F, Whitstitt P, et coll. An adolescent-adult formulation tetanus and diptheria toxoids adsorbed combined with acellular pertussis vaccine has comparable immunogenicity but less reactogenicity in children 4-6 years of age than a pediatric formulation acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids adsorbed combined with inactivated poliomyelitis vaccine. *Vaccine. 2007* 22 janvier;25(6):1121-5.

11. Sanger R, Behre U, Krause KH, Loch HP, Soemantri P, Herrmann D, et coll. Booster vaccination and 1-year follow-up of 4-8-year-old children with a reduced-antigen-content dTpa-IPV vaccine. *Eur J Pediatr.* 2007 décembre;166(12):1229-36.

12. Meyer CU, Habermehl P, Knuf M, Hoet B, Wolter J, Zepp F. Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis booster vaccines in children: Standard pediatric versus a reduced-antigen content formulation. *Hum vaccin.* 2008. mai-juin;4(3):203-9.

13. Gold MS, Noonan S, Osbourn M, Precepa S, Kempe AE. Local reactions after the fourth dose of acellular pertussis vaccine in South Australia. *Med J Aust.* 2003 18 août;179(4):191-4.

14. Nilsson L, Faldella G, Jacquet JM, Storsaeter J, Silfverdal SA, Ekholm L. A fourth dose of DTPa-IPV vaccine given to 4-6 year old children in Italy and Sweden following primary vaccination at 3, 5 and 11-12 months of age. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(3):221-9.

15. Marshall H, Nolan T, Roberton D, Richmond P, Lambert S, Jacquet JM, et coll. A comparison of booster immunisation with a combination DTPa-IPV vaccine or DTPa plus IPV in separate injections when co-administered with MMR, at age 4-6 years. *Vaccine.* 2006, 28 août;24(35-36):6120-8.

16. Black S, Friedland LR, Schuind A, Howe B, GlaxoSmithKline DTaP-IPV Vaccine Study G. Immunogenicity and safety of a combined DTaP-IPV vaccine compared with separate DTaP and IPV vaccines when administered as pre-school booster doses with a second dose of MMR vaccine to healthy children aged 4-6 years. *Vaccine.* 2006, 28 août;24(35-36):6163-71.

17. Black S, Friedland LR, Ensor K, Weston WM, Howe B, Klein NP. Diphtheria-tetanus-acellular pertussis and inactivated poliovirus vaccines given separately or combined for booster dosing at 4-6 years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2008, avril;27(4):341-6.

18. Recherche dans le Système canadien de surveillance des effets secondaires suvant l'immunisaton, 15 janvier 2013. Examen du profil d'innocuité de Quadracel[MD] pour le Groupe de travail sur le tétanos, la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite du CCNI à partir du Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'iimunisaton, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses. Agence de la santé publique du Canada.

19. Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 novembre;22(11):956-9.

20. Marshall H, Nolan T, Roberton D, Richmond P, Lambert S, Jacquet JM, et coll. A comparison of booster immunisation with a combination DTPa-IPV vaccine or DTPa plus IPV in separate injections when co-administered with MMR, at age 4-6 years. *Vaccine.* 2006, 28 août;24(35-36):6120-8.

21. Klein NP, Weston WM, Kuriyakose S, Kolhe D, Howe B, Friedland LR, et coll. An open-label, randomized, multi-center study of the immunogenicity and safety of DTaP-IPV (Kinrix[MD]) co-administered with MMR vaccine with or without varicella vaccine in healthy pre-school age children *Vaccine.* 2012. 11 janvier;30(3):668-74.

22. Hendrikx LH, Berbers GA, Veenhoven RH, Sanders EA, Buisman AM. IgG responses after booster vaccination with different pertussis vaccines in Dutch children 4 years of age: Effect of vaccine antigen content. *Vaccine*. 2009. 5 novembre;27(47):6530-6.

23. Kitchin N, Southern J, Morris R, Borrow R, Fiquet A, Boisnard F, et coll. Antibody persistence in UK pre-school children following primary series with an acellular pertussis-containing pentavalent vaccine given concomitantly with meningococcal group C conjugate vaccine, and response to a booster dose of an acellular pertussis-containing quadrivalent vaccine. *Vaccine*. 2009. 13 août;27(37):5096-102.

24. Kemmeren JM, Timmer SS, van der Maas NA, de Melker HE. Comparison of the tolerability of an acellular pertussis-containing vaccine given as the fifth booster dose in differently primed children. *Vaccine*. 2011. 10 juin;29(26):4373-7.

25. Jackson LA, Yu O, Nelson JC, Dominguez C, Peterson D, Baxter R, et coll. Injection site and risk of medically attended local reactions to acellular pertussis vaccine. *Pediatrics*. 2011.mars;127(3):e581-7.

26. Harris R, Helfand M, Woolf S et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. American Journal of Preventive Medicine 2001; 20:21-35.

27. Scheifele et al. 2005. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acelluar pertussis vaccine: results of a randomized, controlled trial. Pediatr Infect Dis J., déc 2005: 24(12): 1059-66.